

10/500354

70 Rec'd PCT/PTO

30 JUL 2004

PCT/JP03/09713

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

30.07.03

REC'D 19 SEP 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2002年 7月31日

出願番号
Application Number:

特願2002-223804

[ST. 10/C]:

[JP2002-223804]

出願人
Applicant(s):

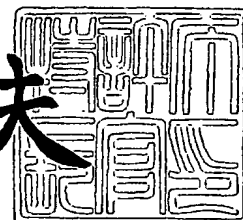
千寿製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 589-02
【提出日】 平成14年 7月31日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D401/12

A61K 9/08
A61K 31/4545
A61P 27/14
A61P 27/16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1-208号

【氏名】 東山 昌代

【特許出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100118360

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 玲子

【電話番号】 06-6201-9627

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004167

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0104918

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 水性液剤および光安定化された水性液剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (＋)－(S)－4－[4－[(4－クロロフェニル) (2－ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物を含有する水性液剤。

【請求項2】 金属塩化物の濃度は下限濃度が0.15 w/v %で、上限濃度が1.5 w/v %の範囲から選択される請求項1記載の水性液剤。

【請求項3】 金属塩化物が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムから選択される少なくとも1種である請求項1または2記載の水性液剤。

【請求項4】 (＋)－(S)－4－[4－[(4－クロロフェニル) (2－ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の濃度は下限濃度が0.1 w/v %で、上限濃度が2.0 w/v %の範囲から選択される請求項1～3のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項5】 (＋)－(S)－4－[4－[(4－クロロフェニル) (2－ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の酸付加塩である請求項1～4のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項6】 酸付加塩が一ベンゼンスルホン酸塩である請求項5記載の水性液剤。

【請求項7】 水性液剤のpHが4～8.5の範囲内である請求項1～6のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項8】 点眼液である請求項1～7のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項9】 点鼻液である請求項1～7のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項10】 (＋)－(S)－4－[4－[(4－クロロフェニル) (2－ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸一ベンゼンスルホン酸塩および0.2 w/v %以上、0.8 w/v %以下の塩化ナトリウムを含有する水性点眼剤。

【請求項11】 (＋)－(S)－4－[4－[(4－クロロフェニル) (2－ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水溶液において、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とす

る、水溶液中の (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の光安定化方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物とを含有する水性液剤に関する。また、本発明は、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とする (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の光安定化方法にも関する。

【0002】

【従来の技術】

(+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は、抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を有する。さらに、従来の抗ヒスタミン剤の場合にしばしば見られる中枢神経に対する刺激または抑圧といった二次的効果が最小限に抑えられるという特徴を有し、人および動物の治療用の有効な薬剤として用いることができる (特公平5-33953、特開2000-198784)。

【0003】

特に、 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸一ベンゼンスルホン酸塩 (一般名: ベシル酸ベポタスチン) を含有する錠剤が、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒の治療剤として既に上市されている。

【0004】

一方、 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は水溶液中で、光に対し不安定であり、経時的に着色、沈殿するので水性液剤としての利用が困難であった。点眼液および点鼻液のような水性液剤の場合、遮光容器に

保存する等の遮光する方法が用いられるが、完全に遮光することは實際上困難で、水性液剤そのものを製剤的に安定化させるのが望ましい。点眼液の光安定化方法として、特許第2929274号に、ホウ酸および／またはホウ砂とグリセリンを配合する方法が開示されているが、本方法では、(+)-(S)-4-[4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩の光に対する安定化は認められなかった。また、一般的な安定化の方法として、BHTなどの抗酸化剤の共存下におく方法などが知られている(特開平7-304670)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、安定化された(+)-(S)-4-[4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤を提供することにある。本発明の他の目的は、水溶液における(+)-(S)-4-[4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の光安定化方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

上記のような状況下、本発明者らは種々検討を重ねた結果、(+)-(S)-4-[4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびそれらの薬理学的に許容される酸付加塩が水溶性の金属塩化物を添加することにより水中で光安定化できることを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成させた。

【0007】

すなわち、本発明は、

- (1) (+)-(S)-4-[4-(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物を含有する水性液剤、
- (2) 金属塩化物の濃度は下限濃度が0.15w/v%で、上限濃度が1.5w

／v %の範囲から選択される上記（１）記載の水性液剤、

（３）金属塩化物が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムから選択される少なくとも１種である上記（１）または（２）記載の水性液剤、

（４）（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の濃度は下限濃度が 0. 1 w／v %で、上限濃度が 2. 0 w／v %の範囲から選択される上記（１）～（３）のいずれかに記載の水性液剤、

（５）（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸の酸付加塩である上記（１）～（４）のいずれかに記載の水性液剤、

（６）酸付加塩が一ベンゼンスルホン酸塩である上記（５）記載の水性液剤、

（７）水性液剤の pH が 4 ～ 8. 5 の範囲内である上記（１）～（６）のいずれかに記載の水性液剤、

（８）点眼液である上記（１）～（７）のいずれかに記載の水性液剤、

（９）点鼻液である上記（１）～（７）のいずれかに記載の水性液剤、

（１０）（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸一ベンゼンスルホン酸塩および 0. 2 w／v %以上、0. 8 w／v %以下の塩化ナトリウムを含有する水性点眼剤、

（１１）（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水溶液において、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とする、水溶液中の（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸の光安定化方法に関する。

【 0 0 0 8 】

本発明において、（＋）－（Ｓ）－４－〔４－〔（４－クロロフェニル）（２－ピリジル）メトキシ〕ピペリジノ〕酪酸の薬理学的に許容できる酸付加塩としては、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、２－ヒドロキシプロピオン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、

マレイン酸塩、フマル酸塩、ジヒドロキシフマル酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、4-アミノサリチル酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。本発明に使用する上記化合物は、通常、酸付加塩が好ましく、これら酸付加塩のうち、ベンゼンスルホン酸塩および安息香酸塩がさらに好ましく、とりわけ一ベンゼンスルホン酸塩が好ましい。

【0009】

(+) - (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は、例えば、特公平5-33953および特開2000-198784記載の方法により製造することができる。

【0010】

本発明の水性液剤において、(+) - (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる塩の含有量は、一ベンゼンスルホン酸塩として、通常、下限0.1 w/v %程度、好ましくは0.3 w/v %程度、より好ましくは0.5 w/v %程度、上限2.0 w/v %程度、好ましくは1.5 w/v %程度とし、使用目的、症状の程度に応じて適宜増減する。

【0011】

本発明において、好ましい水溶性の金属塩化物としては、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどのアルカリ金属の塩化物、塩化カルシウムなどのアルカリ土類金属の塩化物が挙げられるが、これらは単独で用いてもよく、または2種以上を組合せて用いてもよい。特に好ましくは、塩化ナトリウムである。

【0012】

本発明の水性液剤において、水溶性の金属塩化物の含有量は、通常、下限0.15 w/v %程度、上限1.5 w/v %程度、好ましくは下限0.2 w/v %程度、上限1.2 w/v %程度である。特に、塩化ナトリウムとしては、約0.15 w/v %、約0.2 w/v %、約0.3 w/v %以上、約1.0 w/v %、約

0.8 w/v %、約 0.6 w/v % 以下である。塩化カリウムとしては、約 0.15 w/v %、約 0.2 w/v %、約 0.3 w/v % 以上、約 1.0 w/v %、約 0.9 w/v %、約 0.8 w/v % 以下である。塩化カルシウムとしては、2 水和物として、約 0.2 w/v %、約 0.3 w/v % 以上、約 1.5 w/v %、約 1.2 w/v % 以下である。

【0013】

さらに、これら水溶性の金属塩化物の濃度は、上記濃度範囲で安定化に影響を与えない他の等張化剤、たとえばホウ酸などの配合量をも考慮し、浸透圧が、通常、約 230 mOsm ~ 約 350 mOsm の範囲になるように適宜決定するのが好ましい。

【0014】

本発明の水性液剤には、通常用いられる緩衝剤、防腐剤、キレート剤、芳香剤等の各種添加剤を適宜添加してもよい。

【0015】

緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸などが挙げられる。防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジンなどの第 4 級アンモニウム塩類、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ソルビン酸およびその塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

【0016】

本発明の水性液剤の pH は、約 4、5、6 以上、約 8.5、8 以下に調整される。

【0017】

本発明の水性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0018】

本発明の水性液剤は、自体公知の製造法、例えば、第 14 改正日本薬局方、製

剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

【0019】

本発明の水性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

【0020】

本発明の水性液剤を、例えば、点眼剤として使用する場合は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、花粉症などに用いることができる。その投与量は、例えば、
(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸-ベンゼンスルホン酸（以下、ベシル酸ベポタスチンともいう。）1.0 w/v %含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1～2滴を1日3～6回点眼すればよい。なお、症状の程度により、適宜回数を増減できる。

【0021】

【実施例】

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0022】

実験例1 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼす水溶性の金属塩化物の効果

実験方法

下記〔表1〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方1～6）を常法により調製し、ガラスアンプルに各5 mL充填した。キセノンロングライフフェードメーター（スガ試験機株式会社製FAL-25AX-Ec）を用い、総近紫外放射エネルギー量として200 W・h/m²以上に相当する光を照射（照射時間：23～34時間）後、各処方液剤の外観を観察した。曝光量は医薬品製造指針2001に記載されているキニーネ化学光量システムで測定した。

【0023】

【表 1】

処方	1	2	3	4	5	6
ベシル酸ベポタスチン	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
塩化ナトリウム	—	0.1 g	0.2 g	0.3 g	—	—
塩化カリウム	—	—	—	—	0.79 g	—
塩化カルシウム 2H ₂ O	—	—	—	—	—	1.18 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	6.7	6.9	6.7	6.8

【0024】

実験結果

光照射後の外観は、処方 1 で黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。処方 2 では微暗緑色～微黄色を呈し、わずかに沈殿物が観察された。処方 3～6 は調製直後と変化なく微黄色澄明であった。この結果は、水溶性の金属塩化物を 0.2 w/v % 以上配合すると、光照射条件下でのベシル酸ベポタスチンの安定性が改善されることを示す。

【0025】

実験例 2 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼすホウ酸およびグリセリンの効果

実験方法

下記〔表 2〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方 7～9）を常法により調製し、実験例 1 と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

【0026】

【表 2】

処方	7	8	9
ベシル酸ベポタスチン	1.5 g	1.5 g	1.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	—	—
ホウ酸	—	1.0 g	0.5 g
塩化ナトリウム	0.6 g	—	—
グリセリン	—	0.5 g	2.0 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.8	6.8	6.8

【0027】

実験結果

光照射後の外観は、塩化ナトリウムを配合した処方7は調製直後と変化なく微黄色澄明であったが、ホウ酸およびグリセリンを配合した処方8および9は黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。この結果は、ホウ酸およびグリセリンを配合しても、光照射条件下でのベシル酸ベポタスチンの安定性は改善されないことを示す。

【0028】

実験例3 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼすpHおよびベシル酸ベポタスチン濃度の効果

実験方法

下記【表3】に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方10～11）を常法により調製し、実験例1と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

【0029】

【表 3】

処方	1 0	1 1	1 2
ベシル酸ペポタスチン	1.5 g	1.5 g	0.1 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g
塩化ナトリウム	0.6 g	0.6 g	0.82 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	4.0	8.5	6.8

【0030】

実験結果

光照射後の外観は、塩化ナトリウムを配合した処方10（pH4）、処方11（pH8.5）は調製直後と変化なく微黄色澄明であった。また、ベシル酸ペポタスチン濃度が0.1w/v%である処方12も調製直後と変化なく無色澄明であった。この結果および実験例2の処方7（pH6.8）の結果から、水溶性の金属塩化物である塩化ナトリウムを配合すると、pH4～8.5において、ベシル酸ペポタスチンの光安定性は改善されることを示す。また、ベシル酸ペポタスチンは0.1w/v%～1.5w/v%の濃度範囲で、光安定性が改善されることを示す。

【0031】

実験例4 グリセリンを配合した水性製剤におけるベシル酸ペポタスチンの光安定性におよぼすベシル酸ペポタスチン濃度およびpHの効果

実験方法

下記【表4】に示すベシル酸ペポタスチン含有水性液剤（処方13～17）を常法により調製し、実験例1と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

【0032】

【表 4】

処方	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7
ベシル酸ベポタスチン	0.5 g	1.0 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
グリセリン	2.2 g	2.0 g	1.7 g	1.7 g	1.7 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.8	6.8	4.0	6.8	8.5

【0033】

実験結果

光照射後の外観は、処方13は淡黒緑色を、処方14は黒緑色を呈し、両処方とも沈殿物が観察された。この結果は、グリセリンを配合すると、ベシル酸ベポタスチンが低濃度でも黒緑色に着色することを示す。

処方15 (pH 4) は青色を呈し、沈殿物が観察された。処方16 (pH 6.8) は、黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。処方17 (pH 8.5) では黄褐色を呈したが、沈殿は観察されなかった。この結果は、ベシル酸ベポタスチンは中性付近のpHで非常に不安定であることを示す。また、グリセリンは、pH 4～8.5の範囲でベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善しないことを示す。処方16のグリセリンの代わりに3.3 w/v%のグルコースまたはマンニトールを配合すると、黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。この結果は、水溶性の金属塩化物がベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善し、グリセリンおよび糖類等の等張化剤はベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善しないことを示す。

【0034】

実施例1 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	0.3 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.79 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0035】

実施例2 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.76 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0036】

実施例3 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	1.0 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.68 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0037】

実施例4 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
酢酸ナトリウム・三水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.6 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH4.0

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0038】

実施例5 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

イプシロンアミノカプロン酸

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH4.0

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0039】

実施例6 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

クエン酸

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0040】

実施例7 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

タウリン

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH8.5

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0041】

実施例8 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

リン酸二水素ナトリウム・二水和物

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

パラオキシ安息香酸メチル

0.026 g

パラオキシ安息香酸プロピル

0.014 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0042】

実施例9 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

リン酸二水素ナトリウム・二水和物

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

ソルビン酸カリウム

0.27 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量100 mL

pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0043】

実施例10 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

リン酸二水素ナトリウム・二水和物

0.1 g

塩化ナトリウム	0.6 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL
	pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0044】

【発明の効果】

本発明において、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤に水溶性の金属塩化物を配合することにより、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩、特に、一ベンゼンスルホン酸塩であるベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善することができ、安定な水性液剤を調製できる。本発明の光安定化法によって、光に対し安定な水性液剤を得ることができるので、本発明の水性液剤は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、花粉症、アレルギー性鼻炎などの治療に有利に用いられる。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 安定化された (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤を提供する。

【解決手段】 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物とを含有する水性液剤。 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水溶液に水溶性の金属塩化物を配合することにより、 (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の光安定性を改善する方法。

【選択図】 なし

特願 2002-223804

出願人履歴情報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月22日

新規登録

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
千寿製薬株式会社